



**Karolinska
Institutet**

CLINTEC

Enheten för radiografi

Examensarbete Avancerad Nivå, 15 hp

Vårterminen 2015

Visuell Detektion av Prostatacancer med Diffusionsviktad MR - effekt av olika b-värden

Reviderad 2015-06-25

Författare: Mahnaz Khayyami

Examinator: Peter Aspelin

Handledare: Mikael Hellström

Sammanfattning

Studien är en utvärdering av kvalitativ visuell bedömning av diffusionsviktade MR-bilder för identifiering av cancertumörer i prostata med olika b-värden. Materialet är baserat på en screeningstudie av män födda 1944 som genomfördes på Sahlgrenska universitetssjukhuset, varifrån 15 slumpvisa fall med biopsiverifierad prostatacancer selekterats. Patienterna har genomgått blodprov för PSA (prostata-specifikt antigen), multiparametrisk MR-undersökning av prostata och prostatabiopsi för vävnadsdiagnostik. MR-undersökningarna har bestått av T2-viktad MR, dynamisk kontrastförstärkt MR och diffusionsviktad MR. Diffusionsviktade MR-bilderna har granskats av en läkare och en röntgensjuksköterska. Det visade sig att diffusionsviktade bilder med b-värden=1000 var betydligt effektivare för att visualisera cancertumörerna jämfört med b-värden b=666 eller b=333. I fem av de 15 fallen med verifierad prostatacancer kunde man inte fastställa diagnosen med hög sannolikhet oavsett b-värde, men man kunde inte heller fria från cancer (varken låg eller hög sannolikhet för cancer).

Fyndet stödjer resultaten i tidigare studier och antyder att diffusionsviktad MR med höga b-värden är värdefullt för att identifiera kliniskt betydelsefull prostatacancer, men studien visar också att diffusionsviktad MR enskilt inte alltid är tillräckligt för att säkert identifiera cancer i prostata. Som del av multiparametrisk MR-undersökning av prostata torde diffusionsviktad MR kunna få stor betydelse för diagnostiken och utredningsgången vid misstänkt prostatacancer.

Abstract

The study is an evaluation of qualitative visual assessment of diffusion-weighted MR images for the identification of cancer tumors of the prostate with different b-values. The material is based on a screening study of men born in 1944, which was conducted at Sahlgrenska University Hospital, from 15 random cases with biopsy-confirmed prostate cancer. The patients had undergone blood test for PSA (prostate-specific antigen), multiparametric MRI of the prostate and prostate biopsy for tissue diagnostics. MR examinations consisted of T2-weighted MRI, dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion MRI. Diffusion-weighted MR images were reviewed by a radiologist and a radiographer. It turned out that diffusion-weighted images with b values = 1000 were considerably more effective to visualize cancer tumors compared with b-values $b = 666$ $b = 333$. In five of the 15 cases with verified prostate cancer, the diagnosis could not be established with a high probability regardless of the b-value, but they could not be freed from cancer either (either low or high probability of cancer). These findings support the results of previous studies and suggest that diffusion MRI with high b-values is useful for identifying clinically significant prostate cancer, but the study also shows that diffusion MRI alone is not always sufficient to safely detect cancer in the prostate. As part of multiparametric MRI of the prostate diffusion MRI should be of great importance for the diagnosis and investigation for suspected prostate cancer.

Innehållsförteckning

Sammanfattning	1
Abstract	2
1. Inledning.....	1
2. Bakgrund	2
2.1 Diagnostik av prostatacancer.....	2
2.2 Prostatas anatomi.....	2
2.2.1 Bildtagningsteknik, Multiparametrisk MRI (Mp- MRI)	3
2.2.2 Diffusionsviktad MR (DW-MRI), b- värde och ADC	3
2.2.3 b-värde	4
2.2.4 T2- viktad MR	6
2.2.5 Dynamisk kontrastförstärkt MR.....	6
2.2.6 Prostataspecifikt antigen (PSA)	7
2.2.7 PI – RADS klassificering	7
2.2.8 Klassificering enligt Gleason-skalan och TNM.....	8
3. Problembeskrivning.....	9
4. Syfte	10
5. Metod	10
5.1 Design.....	10
5. 2 Urval.....	11
5.3 Genomförande	11
5.3.1 Prostatabiopsi	11
5.3.2 Multiparametrisk MR.....	11
5.3.3 T ₂ WI MR.....	11
5.3.4 DWI-MR- diffusionsviktad MR.....	12
5.3.5 Kontrastförstärkt sekvens (DCE-MRI)	12
5.3.6 MR-undersökning – initial granskning	12
5.4 Analys.....	12
5.4.1 Diffusionsviktad MR – retrospektiv granskning	12
5.4.2 Statistik	13
5. 5 Etiska aspekter	13
6. Resultat	13
6.1 Resultat för DWI	13
7. Diskussion	16
7.1 Metoddiskussion	16
8.2 Resultatdiskussion	17
9. Slutsats	20
10. Tackord.....	20
9. Referenser	20
10. Bilaga.....	24

1. Inledning

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen hos män (Rodrigues et al 2014) och varje år dör 2400 män i Sverige av sjukdomen. Ålder, etnicitet och ärftlighet är de viktigaste riskfaktorerna för prostatacancer (Arnsrud Godtman 2014). Frekvensen av prostatacancer har de senaste decennierna ökat avsevärt, mycket beroende på att alltfler män genomgår blodprovstagning för PSA, prostataspecifikt antigen. PSA är ett känsligt test som vid förhöjda värden signalerar risk för cancer i prostata, men förhöjda värden kan även förekomma vid benign prostataförstoring. Prostatacancer kan också vara av relativt godartad karaktär, så att sjukdomen inte ger kliniska symptom och inte leder till metastaser eller död (Arnsrud Godtman 2014).

För att fastställa om män med höga PSA-värden eller kliniska symptom har cancer eller inte, och för att avgöra cancers allvarlighetsgrad, görs i allmänhet vävnadsprovtagning (biopsi) för patologisk-anatomisk diagnostik (PAD) (Arnsrud Godtman 2014). Men ett högt PSA-värde betyder således inte alltid att patienten har cancer (Mowatt et al 2013). Biopsi är ”gold standard” (referensmetod) för att avgöra om prostatacancer föreligger eller ej (Arnsrud Godtman 2014).

Att genomgå prostatabiopsi kan för patienten vara obehagligt och smärtsamt, och i vissa fall leder biopsin till komplikationer i form av blödning eller infektion (Loeb et al 2013, Arnsrud Godtman 2014). Eftersom många patienter med prostataförstoring eller förhöjt PSA-värde inte har prostatacancer, eller har godartad prostatacancer, utförs många biopsier ”i onödan”. Detta medför också en onödig kostnad för sjukvården (Mowatt et al 2013). Att finna metoder som utan biopsi kan visa vilka patienter som har, respektive inte har, kliniskt betydelsefull cancer är därför eftersträvänsvärt. Värdefullt vore också om selektionen av patienter till biopsi kunde förbättras för att utesluta onödiga biopsier (Arnsrud Godtman 2014). Den metod som för närvarande ligger närmast till för sådan non-invasiv diagnostik är multiparametrisk magnetkameraundersökning (MR-undersökning) av prostata, dvs. en kombination av T2-viktade MR-sekvenser, kontrastförstärkt MR (gadoliniumkontrastmedel) och diffusionsviktad MR (Hegde et al 2013).

I detta arbete ägnas särskild uppmärksamhet åt diffusionsviktad MR, den MR-undersökning som enskilt eller i kombination med andra MR-parametrar sannolikt har störst potential att fastställa

om kliniskt betydelsefull cancer föreligger i prostata eller ej. Detta område ingår inom radiografin under metodutveckling.

2. Bakgrund

2.1 Diagnostik av prostatacancer

Klinisk diagnostik av prostata cancer bygger på rektalpalpation, blodprov för bestämning av PSA (prostata-specifikt antigen) och diagnosen bekräftas med biopsi (Arnsrud Godtman 2014). Med datortomografi (CT) kan man upptäcka prostataförstoring och bedöma sädesblåsornas storlek men däremot kan inte CT visa om en prostataförstoring är benign eller malign. CT har begränsade möjligheter att skilja på olika vävnadstyper i prostata eftersom de har likartad attenuering (Villeirs et al 2005).

För kartläggning av prostata krävs det således transrektalt ultraljud med biopsi eller MR-undersökning (Aspelin & Pettersson 2008).

Prostatacancer är den vanligaste maligna tumören hos män, och är orsak till betydande sjuklighet och dödlighet (Rodrigues et al 2014). Vävnadsprovtagning genom prostatabiopsi ger också information om tumörens aggressivitet (Arnsrud Godtman 2014). Beroende på det anatomiska förhållandet mellan rectum och prostata utförs prostatabiopsi transrektalt, dvs. genom ändtarmens slemhinna. Med ultraljud kan prostata avgränsas och biopsi nålens placering kan bestämmas (Arnsrud Godtman 2014).

Ultraljud kan dock kräva upp till tio biopsistick, eller fler, i olika delar av prostatakörteln. Provtagningen kan vara smärtsam och ibland resulterar den i blödning eller infektion, som i vissa fall kan leda till sepsis (Arnsrud Godtman 2014). På senare tid har det framförts förhoppningar om att man genom att först göra MR-undersökning av prostata kan undvika biopsi på lågriskpatienter, eller förbättra förutsättningarna att rikta biopsierna till rätt område av körteln (Rodrigues et al 2014).

2.2 Prostatas anatomi

Det är viktigt att känna till normalanatomin på prostatakörteln för att förstå den patologiska

bilden. Prostatakörteln breder ut sig från urinblåsans bas ned till diafragma urogenitale. Prostata ser ut som en omvänd pyramid och genomsläpper vesiculae seminales (sädesblåsornas) gångsystem och omger en del av urinröret. Prostata kan delas upp i flera delar. Dessa utgörs av anteriora (främre) delen, fibromuskulär stroma (muskelvävnad), och fyra körtelkomponenter som kallas perifer zonen som utgör cirka (70%), centrala zonen (25%), övergångszonen (transitionszonen) (5%), och vävnaden runt urinröret (periuretrala vävnaden) som utgör mindre än (1%) . Cancer i prostata drabbar framförallt, men inte endast, den perifer zonen (Villeirs et al 2005).

2.2.1 Bildtagningsteknik, Multiparametrisk MRI (Mp-MRI)

MRI kan demonstrera och karaktärisera mjukdelar i flera olika plan (multiplanar MRI) utan att bildkontrasten försämras. MRI-tekniken kan bättre än CT avgränsa prostatakörteln mot omgivningen och kan visa mer detaljer av den interna prostata, beroende den höga ”kontrastupplösningen”, dvs. förmågan att särskilja mjukvävnader av olika slag (Debois et al 1999, Villeirs et al 2005). Multiparametrisk MRI (Mp-MRI) är en kombination av olika MR-sekvenser enligt Schlemmer (2010) & Franiel (2011), bestående av högupplösta T2-viktade bilder (T2W), diffusions-viktade MR-bilder (DWI), dynamisk MR-kontrastundersökning (DCE) och eventuellt spektroskopi (MRS) (Röthke et al 2013).

Denna kombination av MR-sekvenser anses ge den bästa möjligheten att inom rimlig scanningtid identifiera och karaktärisera prostatatumörer, och därigenom bedöma prognostiska faktorer såsom tumörvolym och tumörens aggressivitet (Kurhanewicz et al 2008, Barentsz et al 2012). Mp-MRI kan också underlätta den tekniska planeringen inför operation av prostatatumör, t.ex. genom att identifiera tumörens avgränsning, känsliga nervstrukturer i området mm (Barentsz et al 2012).

2.2.2 Diffusionsviktad MR (DW-MRI), b-värde och ADC

Diffusionsviktade MR-tekniker mäter och visualiserar hur vattenmolekyler rör sig i vävnader (Zelhof et al 2009, Sato et al 2005, Röthke et al 2013). De normalt förekommande Brownska molekyllarrörelserna begränsas av cellmembraner och andra cellstrukturer. Vattenmolekylernas diffusion varierar med fysiologiska och patologiska förändringar och diffusions-MR är därför

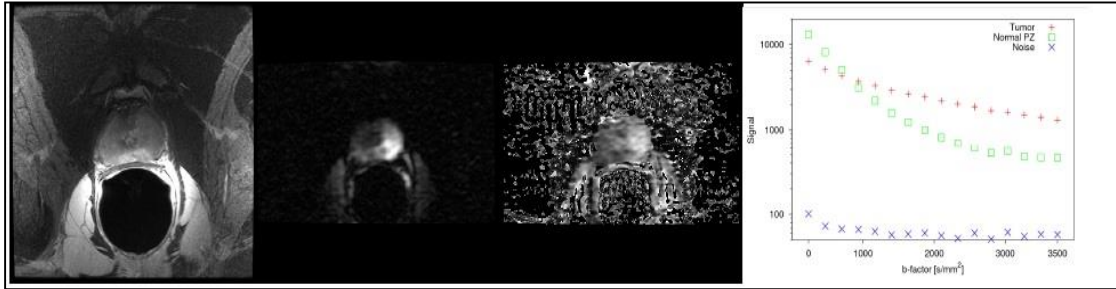
lämpligt för att påvisa fysiologiska och patologiska förändringar (Le Bihan 2013). Vid exempelvis cancer ökar celltätheten, varvid vattenmolekylernas rörelser hindras. Diffusionsviktade MR- tekniker (DW-MRI, diffusion Weighted MRI) kan karakterisera vävnader, eftersom de är känsliga för vattenmolekylernas rörelser i vävnader (Zelhof et al 2009, Sato et al 2005, Röthke et al 2013). DW-MRI har fördelen att patienten inte utsätts för joniserande strålning, och metoden har fått stor betydelse vid tumördiagnostik i olika organ (Padhani 2011).

Turkbey & Choyke (2012) påpekar att standardprotokollet för MRI av prostata är T1-viktade bilder, T2-viktade bilder, diffusions-viktade bilder (DW-MRI), dynamisk kontrastförstärkt MRI (DCE- MRI) och eventuellt magnetisk resonansspektroskopi (MRS) (Shukla & Hricak 2014).

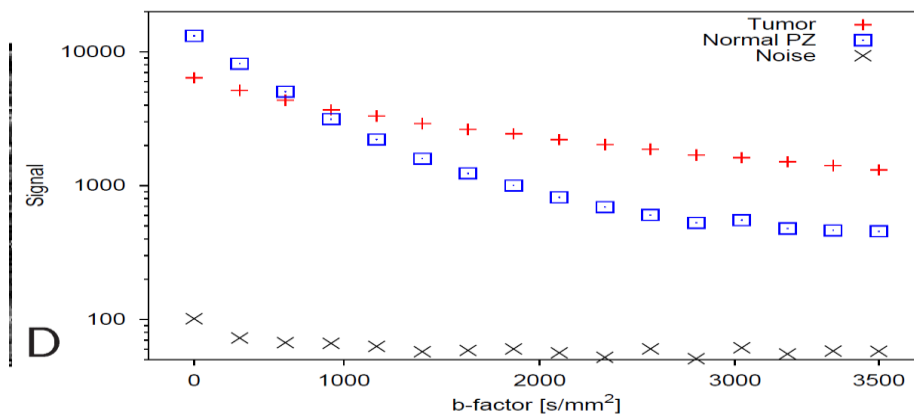
2.2.3 b-värde

För diffusionsviktad MR används snabba eko-planara sekvenser (EPI-sekvenser). Vid EPI-sekvenserna ges ett par gradientpulser mellan excitationspulsen och signalinsamlingen för att göra sekvensen känslig för diffusionseffekter. Mellan de båda gradientpulserna ges en 180 graders RF-puls, vilket påverkar MR-signalen. Graden av diffusionsviktnings med givna gradientpulser mäts med s.k. b-värde, som kan väljas av undersökaren. b-värdet och graden av signaldämpning påverkas av gradienternas styrka, duration och inbördes avstånd. Signalen byggs upp av två komponenter, perfusion i vävnaden och den egentliga diffusionen. Vid låga b-värden speglas mer av perfusionen, och vid höga värden mer av den egentliga diffusionen. Vid klinisk undersökning brukar två b-värden, ett lågt och ett högre, användas för att separera perfusion och diffusion. Två eller flera olika b-värden används också för att konstruera en s.k. ADC-karta (se nedan) (Weishaupt et al., 2008).

Figur 1 och 2 visar sambandet mellan b-värde - en parameter som beskriver diffusionsviktnings – och MRI-signalen som den representeras på bilden. Blåa markörer står för MR-signalen i normal prostatavävnad och röda markörer för MR-signalen i en prostata-tumör. Det är uppenbart att signalen i normal prostatavävnad sjunker snabbare med ökande b-värde än vad den gör i tumörvävnad. Dessutom observeras att utan diffusionsviktnings ($b=0 \text{ s/mm}^2$) är signalen i den normala vävnaden högre än vad den är i tumörvävnaden (Maier et al 2011).



Figur 1: MR prostata med endorektal spole. Första bilden visar från vänster är en T_2 WI bild från prostata som inte visar några tecken på cancer. Mittersta bilden är en DWI bild med hög signal som motsvarar tumör och den sista är en ADC bild (Maier et al 2011).



Figur 2. Ovanstående graf visar MR-signal i normal prostatavävnad (blå fyrkant) och en prostata-tumör (rött tecken) gentemot diffusionsviktade b -värden som ligger mellan 0 och 3500 s/mm^2 . Dessutom demonstreras signalvärdena för bruset (kryss) i bilderna (Maier et al 2011).

Signalförändringen med b -värdet beskrivs av det så kallade ADC (Apparent Diffusion Coefficient eller skenbara diffusionskoefficienten). Signalskillnaden utan diffusionsviktning ($b=0 s/mm^2$) beror enbart på T_2 -värdet (transversala relaxationstiden). Det man ser i en diffusionsviktad bild (se figur 1) beror därför både på ADC och T_2 -karakteristiken i vävnaden (Maier et al 2011).

Ödem eller hög celltäthet leder till en minskning av vattenmolekylernas rörelse. Sådana begränsningar återspeglas i reducerat ADC-värde. Hög celltäthet förekommer t.ex. i tumörvävnad, och prostatacancer karaktäriseras därför av reducerade ADC-värden (Zelhof 2009, Sato 2005, Röthke et al 2013).

Woodfield et al (2010) beskriver att prostatacancer brukar visa reducerade ADC-värden och hög signal vid högt b-värde vid DWI. Dessutom hade ADC-värdena negativ korrelation med Gleason score när det gäller cancer i perifera zonen i prostata. En signifikant skillnad observerades mellan tumörer med Gleasonscore 6 jämfört med dem med Gleasonscore 7 eller 8. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan tumörer med Gleasonscore ≥ 7 . Enligt Vargas et al (2011) och andra författare visades också en linjär minskning av ADC i cancer i perifera zonen med ökande Gleasonscore och stora skillnader mellan låg tumöraggressivitet och hög tumöraggressivitet (Röthke et al 2013).

Variationerna i ADC-resultat beror på fältstyrkan och de valda b-värdena, som framgår enligt Mueller-Lisse (2011). Enligt Katahira et al (2011) är de mest använda $b = 500$, $b = 800$ eller $b = 1000 \text{ s / mm}^2$. Riktlinjerna rekommenderar b-värde över $b = 800 - 1000 \text{ s / mm}^2$ (Röthke et al 2013). Problemet med höga b-värden är dock att signal-to-noise-värdet försämras, vilket kan påverka detekterbarheten av tumörer. Det gäller alltså att finna en rimlig kompromiss, som ger största möjliga diagnostiska utbyte (Maier et al 2011), samtidigt som tidsåtgång och kostnad hålls på rimlig nivå (Mowatt et al 2005).

2.2.4 T2- viktad MR

Högupplösta T2-viktade turbo-spineko-sekvenser är grunden för MRI av prostata. T2-viktade bilder visar prostatas morfologi. Diagnostisering med hjälp av T2-viktade bilder kan dock vara en utmaning eftersom man på T2-viktade bilder har svårt att skilja olika vävnadstyper åt, exempelvis post- inflammatoriska förändringar eller ärrbildning efter biopsi. Ju större området är desto bättre är förutsättningarna att ställa diagnos (Roethke et al 2011, Röthke et al 2013). Enligt Akin et al (2006) kan exempelvis nodulära förändringar i transitions-zonen orsakad av benigna prostataförstoringar (BPH), leda till att diagnostiken av prostatacancer med T2-viktade bilder blir komplicerad (Röthke et al 2013).

2.2.5 Dynamisk kontrastförstärkt MR

Dynamisk kontrastförstärkt MRT (Dynamic contrast enhanced, DCE) är en undersökningsmetod för att avbilda prostatas blodförsörjning (Collins et al., 2004) under och efter intravenöst tillförd gadoliniumkontrastmedel (Barentsz et al 1999, Engelbrecht et al 2003). DCE-MRI avbildar

passagen av kontrastmedel in och ut ur prostata (Hegde et al 2013) och används främst för att undersöka tumörstadium och recidivtumör (Barentz, et al 2012).

DCE-MRI är en snabb metod och består av en serie axiala T1-viktade gradienteko-sekvenser, som har en hög tidsupplösning mellan 5 till 10 sekunder. Kontrastmedlets fördelning och passage genom prostata är bäst synligt på T1-viktade bilder (Barentz et al 2012), och kan analyseras på en kinetisk kurva, som ser olika ut för cancer respektive benign hyperplasi, beroende på högt upptag och snabb utsöndring i tumörvävnad (Verma et al 2012).

2.2.6 Prostataspecifikt antigen (PSA)

Om PSA, prostataspecifikt antigen, i blodet överstiger 3-4 ng/ml och rektalpalpation ger misstanke om cancer, görs ultraljudsstyrd prostatabiopsi för att undersöka om det finns cancer i prostata. Med ultraljud kan man beräkna tumörens volym och biopsin ger besked om tumörens aggressivitet. Förhöjda PSA-värden betyder inte alltid att det finns prostatacancer. Om PSA är normalt är det inte heller någon garanti att cancer inte finns (Barentsz et al 2012).

Baserat på PSA-värdet, Gleason-poäng och kliniskt tumörstadium kan prognosen vid prostatacancer bestämmas:

- Låg risk: PSA <10 ng/mL, Gleason score ≤ 6 , kliniskt stadium T1–T2a.
- Intermediär risk: PSA 10–20 ng/mL, eller biopsi med Gleason score 7, eller kliniskt stadium T2b eller T2c.
- Hög risk: PSA >20 ng/mL, eller Gleason score 8–10, eller kliniskt stadium >T2c (Barentsz, et al 2012).

2.2.7 PI – RADS klassificering

Vid diagnostik av prostatatumörer rekommenderar European Society of Urogenital Radiology (ESUR) att man använder ett enhetligt klassificeringssystem vid multiparametrisk MR av prostata, det så kallade PI-RADS-systemet. Detta bygger på en uppskattning av risken för att en kliniskt betydelsefull cancer föreligger, baserat på MR-fynden och är baserat på överenskommelse mellan experter på området inom ESUR. Avsikten med ESURs riktlinjer är att införa gemensamma rutiner för prostata MRI med hög kvalitet (Barentz et al 2012).

PI- RADS klassificering visar grad av sannolikhet för cancer och är alltså inte en absolut skala, utan ger snarare en uppfattning, på en femgradig skala, om risken för att cancer föreligger är mycket osannolik, osannolik, varken osannolik eller sannolik, sannolik eller mycket sannolik.

Barentz et al (2012) beskriver PI- RADS enligt följande:

Score 1. Clinically significant disease is highly unlikely to be present

Score 2. Clinically significant cancer is unlikely to be present

Score 3. Clinically significant cancer is equivocal

Score 4. Clinically significant cancer is likely to be present

Score 5. Clinically significant cancer is highly likely to be present

PI-RADS classification	Definition	Total score with T2, DWI, DCE	Total score with T2, DWI, DCE and MRS
1	most probably benign	3, 4	4, 5
2	probably benign	5, 6	6 – 8
3	indeterminate	7 – 9	9 – 12
4	probably malignant	10 – 12	13 – 16
5	highly suspicious of malignancy	13 – 15	17 – 20

Figur 3. PI-RADS klassifikation (Rötke et al 2013)

2.2.8 Klassificering enligt Gleason-skalan och TNM

Tumörens allvarlighetsgrad avgörs genom bedömning av vävnadsprov från biopsi eller operation i det så kallade Gleason-systemet. Detta görs genom mikroskopisk undersökning av prostatacancers celler (Rodrigues et al 2014).

Gleason-score är alltså en gradering för att kunna beskriva hur differentierad (lågt-högt) och aggressiv prostatacancer är, vilket har betydelse för den kliniska handläggningen och för prognosen. Baserat på cellmönster och växtsätt klassas tumörerna med avseende på differentiering på en skala från 1 till 5, där 5 anger den mest avancerade tumören (långt differentierad, den celltyp som skiljer sig mest från normal prostatavävnad). Eftersom prostatacancer hos en patient kan innehålla flera olika celltyper, eller vara multifokal, dvs kan finnas på flera ställen i prostata med olika avancerat cellmönster, brukar Gleason-scoren anges som två värden och en summa-score: dels ett värde 1-5 för den celltyp som har störst utbredning

i provet, dels ett värde 1-5 för den celltyp som är allvarligast (lägst differentierad). Då anges alltså två värden och en summa, t.ex. $2+3=5$, vilket ger en bild av tumörens allvarlighetsgrad. Summascoren kan då variera mellan 2 och 10. Ett alternativt sätt att använda Gleason-score är att ange scoren (1-5) för den *vanligast* förekommande celltypen i tumören, samt låta den andra siffran representera den *näst vanligaste* celltypen, uttryckt t.ex. som Gleason $3+4=7$. Ju högre värdet är desto mer aggressiv och allvarlig är tumören. Tumörer med Gleason 2-4 har i allmänhet god prognos, medan tumörer med Gleason 8-10 har dålig prognos (Arnsrud Godtman 2014).

I klinisk handläggning av tumörer används oftast Gleason score 3-5, vilket ger summascore mellan 6 och 10 (Arnsrud Godtman 2014).

Liksom andra maligna tumörer klassificeras prostatacancer också enligt det s.k. TNM-systemet. T (Tumör) står för själva tumörens storlek och utbredning (graderas T1-T4), N (Nodes) står för spridning till regionala lymfkörtelstationer (graderas N0-N1) och M (Metastasis) står för fjärrmetastaser och graderas med M0-M1. Baserat på PSA-värde, Gleasonscore och TNM-stadium kan prostatatumörer delas in ytterligare i lågrisk, mellanrisk och högrisk (Arnsrud Godtman 2014).

Problembeskrivning

Prostatacancer är den vanligaste cancersjukdomen hos män i Sverige, och antalet diagnostiserade fall har ökat under senare år i takt med ökad användning av s.k. PSA-test (prostata-specifikt antigen) genom ett enkelt blodprov. Ett problem är att PSA-provet kan vara falskt positivt, dvs. kan vara förhöjt utan att patienten har cancer. Ett annat problem är det är svårt med dagens avbildande metoder att avgöra vilka tumörer i prostata som är maligna och vilka som är benigna. Även när cancerdiagnos fastställts är det svårt att veta vilka patienter som på sikt löper risk att dö av sjukdomen och vilka som behöver opereras. Forskningen om prostatacancer (PC) har därför fokuserat på olika metoder för att säkerställa diagnosen och klargöra om prostatan är benign eller malign. Med nuvarande rutiner uppstår misstanke om prostatacancer ofta genom ett förhöjt PSA-värde. Patienter som har högt PSA genomgår biopsi för att avgöra om det finns tumör, och om den är benign eller malign (Arnsrud Godtman 2014).

Om tumören visar sig vara godartad har patienten utsatts för en onödig, ofta obehaglig och smärtsam biopsi som kan leda till infektion och blödning (Loeb et al 2013, Arnsrud Godtman 2014). Detta är också tidskrävande för personalen och kostsamt för verksamheten. Det är alltså angeläget att försöka klargöra vilka patienter som behöver biopseras och kanske senare opereras och vilka patienter som kan undvara biopsi. Magnetkameraundersökning (MR, MRI) av prostata innan biopsi har förutsättningar att underlätta selektionen till biopsi och vidare behandling. Idealt kan då patienter som inte har prostatacancer undvika biopsi vilket därmed kan leda till förbättringar i form av bättre kostnads-effektivitet för verksamheten och genom mindre utnyttjande av invasiva procedurer bättre livskvalitet för patienterna. För bedömning av prostata kan ett flertal MR-tekniker användas (T1, T2, kontrastförstärkt MR, diffusions-MR, spektroskopi mm (Mowatt et al 2013). Det är idag oklart vilken enskild MR-teknik eller kombination av tekniker som bäst lämpar sig för påvisande respektive uteslutande av kliniskt viktig prostatacancer. Mycket talar för att diffusions-MR kommer att ha en mycket stor framtida betydelse i detta sammanhang, men det är idag oklart vilka tekniska diffusionsparametrar som är bäst lämpade för att påvisa cancertumörer i prostata (Hegde et al 2013). Detta arbete avser specifikt att undersöka hur olika b-värden påverkar synliggörandet av prostatacancer vid diffusionsviktad MR .

4. Syfte

Syftet med detta arbete är att undersöka vilka b-värden vid diffusionsviktad MR-undersökning som bäst synliggör maligna tumörer i prostata vid visuell bedömning, och att undersöka om detta relaterar till tumörens storlek, PI-RADS score eller Gleason score.

5. Metod

5.1 Design

Studiematerialet är insamlat prospektivt, med retrospektiv analys av MR-bilderna med kvalitativ metodik.

5.2 Urval

Studiematerialet består av MR-undersökningarna från 15 män med prostatacancer som bekräftats vid mikroskopisk undersökning efter transrektal ultraljudsstyrd prostatabiopsi. Dessa 15 individer utgör ett slumpmässigt urval bland de 28 cancerfall som identifierats bland de 124 män som pga $\text{PSA} \geq 1.8$ ng/ml genomgått prostatabiopsi och multiparametrisk MRI (med PIRADS-score ≥ 3) i en screening studie ("Pilotstudien") som ursprungligen omfattat PSA-provtagning hos 384 män (medelåldern 69.5 år) i Göteborg 2013-2014 (Hugosson et al, Pilotstudie, opublicerat material).

5.3 Genomförande

5.3.1 Prostatabiopsi

Transrektalt ultraljud utfördes av specialtränad urolog på avdelningen för urologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset. Tio systematiska biopsier utfördes rutinmässigt, kompletterat med ytterligare max 3 riktade biopsier mot cancermisstänkta områden, baserat på MR-fynden. Biopsimaterialet analyserades på avd för patologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset. Tumörerna analyserades med avseende tumörens storlek (mm) och tumörerna klassades av patologen enligt Gleason-score.

5.3.2 Multiparametrisk MR

Den multi- parametriska MR-undersökningen av prostata utfördes på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Undersökningarna utfördes på en 3Tesla Philips MR-utrustning.

5.3.3 T2WI MR

Utfördes i tre plan med bukspole, turbospineko-sekvens (TSE) i koronart, sagittalt och transversalt plan med TE: 105 ms och TR: 4972 ms.

5.3.4 DWI-MR- diffusionsviktad MR

För diffusionssekvensen erhöjls bilder med EPI (echo planar imaging) i axialplanet (transversellt) av prostata och vesiklar, med ekotid 78 ms, repetitionstid 4000 ms och snittjocklek 3 mm. ACQ matrix. M. P 92.76, ACQ Voxel MPS (mm) 3/04. 3/04.3/00, SNR 1, BW in EPI freq. Dir. (HZ) 2693/9, FOV RL(mm) 280, AP(mm) 231, FH(mm) 72.

5.3.5 Kontrastförstärkt sekvens (DCE-MRI)

DCE-MRI utfördes med axiala T1-viktade gradienteko-sekvenser, som har en hög tidsupplösning (5-10 sekunder). Gadolinium-baserat kontrastmedel (Dotarem) användes i dos 0.2 ml/kg kroppsvikt för varje individ, som en dynamisk sekvens på 5 minuter. Tekniken är en s.k. Dixon-sekvens.

5.3.6 MR-undersökning – initial granskning

MR-undersökningarna (samtliga sekvenser) granskades initialt i screeningstudien av tre röntgenläkare i konsensus och tumörens lokalisation och sannolikheten för cancer i prostata beskrevs i standardiserat utlåtande enligt PI-RADS klassificeringssystem (Barentz et al 2012, Röthke et al 2013) (För en överblick, se bilaga, Sid 26). Röntgenläkarna granskade MR-undersökningarna utan kännedom om kliniska data eller biopsi-svar, dvs. utvärderingen var ”blindad”. PI-RADS 3 eller högre för DWI, T2 och DCE-MRI ledde till riktad biopsi på motsvarande lokal, utöver systematiska biopsier. Övriga genomgick enbart systematiska biopsier.

5.4 Analys

5.4.1 Diffusionsviktad MR – retrospektiv granskning

Den diffusionsviktade bildserien hos var och en av de 15 patienterna granskades i en separat session, flera månader efter den initiala granskningen, för att undvika s.k. recall bias, dvs. minnesbilder från tidigare granskning, av en röntgenläkare (en av de tre röntgenläkarna i pilotstudien som gjorde initial bildgranskning) och författaren gemensamt (i konsensus). Bildserierna med b-värde 0, 333, 666 och 1000 s/mm²granskades på IMAC bildarbetsstation

(General Electric) med avseende på grad av tumörmisstanke vid visuell bedömning. En förenkling av PIRADS-skalan användes för bedömningen. Score 0 motsvarade MR-fynd med låg sannolikhet för cancer (motsvarande PIRADS score 1-2), score 1 innebar varken låg eller hög sannolikhet för cancer (motsvarande PI-RADS score 3) och score 2 hög sannolikhet för cancer (motsvarande PI-RADS score 4-5). Signalen i tumörsuspekt vävnad, i förhållande till omgivande vävnad, användes som kriterium för cancer på diffusionsviktade sekvenser. Ju högre signal i det misstänkta området jämfört med kringliggande normal vävnad, desto högre bedömdes sannolikheten för cancerförekomst vara.

5.4.2 Statistik

Materialet beskrivs med deskriptiv statistik. För att avgöra om tumörens längd (största diameter, mm), initial PI-RADS-score eller Gleason-score var avgörande för utfallet av den retrospektiva visuella bedömningen vid b-värde 1000, jämfördes utfallet mellan de med visuell score 2 (hög misstanke om cancer, 10 fall) och de med visuell score 1 (varken låg eller hög misstanke om cancer, 5 fall). Denna jämförelse gjordes för respektive variabel med Wilcoxon's rangsummatest. P-värde <0.05 betraktades som statistiskt signifikant.

5. 5 Etiska aspekter

Samtliga undersökningar var anonymiserade med avseende på personuppgifter, och ersatta av studienummer. Pilotstudien som är basen till den retrospektiva analysen är godkänd av etikprövningsnämnden i Göteborg.

6. Resultat

6.1 Resultat för DWI

Tabell 1 visar information om samtliga 15 patienter som har biopsiverifierad cancertumör i prostata. I tabellen framgår den visuella scoren vid olika b-värden (0= låg sannolikhet för cancer, 1= tveksam diagnos, 2= hög sannolikhet för cancer), tumörens lokalisering (segment), tumörens längsta och näst längsta diameter (i mm) i biopsimaterialet (Diam 1 och 2), samt Gleason score.

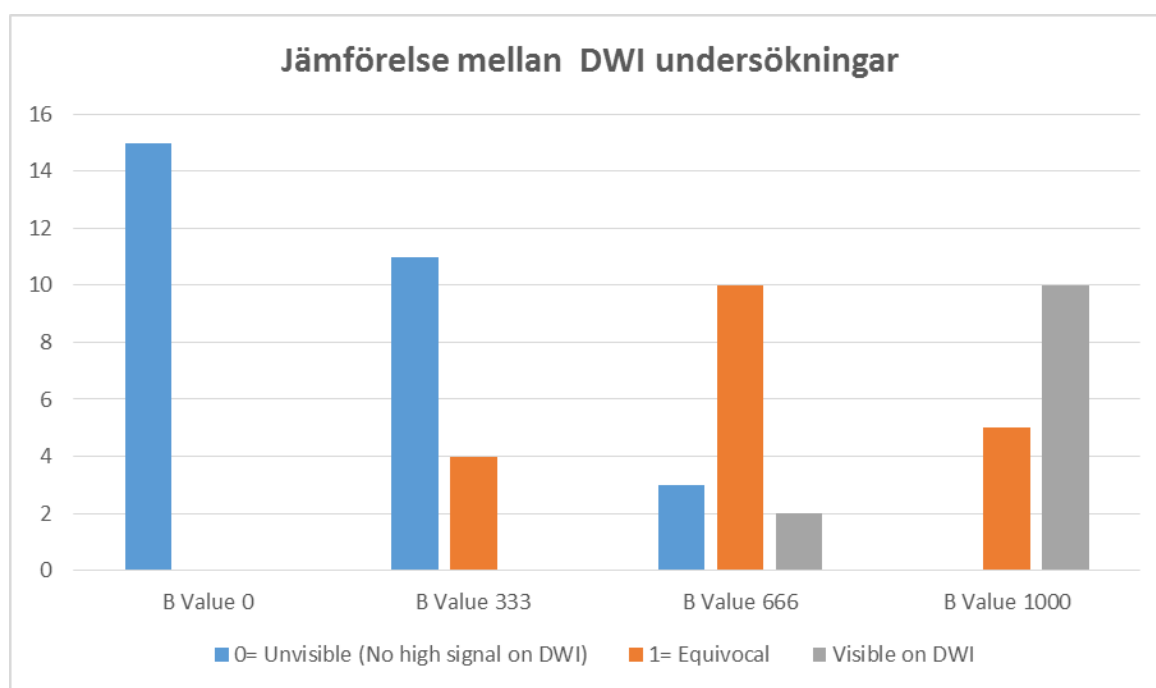
Patient	Visuell score (1-3)				Segment	Diam 1 (mm)	Diam 2 (mm)	PI- RADS score	Gleason score
	b- värde	b- värde	b- värde	b- värde					
	0	333	666	1000					
1	0	0	1	2	1E dorsalt	7	6	5	3+4=7
2	0	0	1	2	2E dorsalt	8	8	5	3+4=7
3	0	1	2	2	3E dorsalt	18	18	5	4+3=7
4	0	0	1	2	1,2,3E och D dorsalt, ventralt	24	17	5	3+4=7
5	0	0	1	2	1A,1B,1C dorsalt	30	14	5	4+5=9
6	0	0	0	2	3D dorsalt	17	7	3	3+3=6
7	0	1	1	1	1A dorsalt	7	6	3	3+3=6
8	0	0	1	1	2D, 2E dorsalt	15	7	3	3+3=6
9	0	0	1	1	1D dorsalt	15	11	3	3+3=6
10	0	0	1	2	2C,2D dorsalt	14	6	3	3+3=6
11	0	1	2	2	3B dorsalt	12	12	5	3+3=6
12	0	1	1	2	1C apikal ventralt	10	7	5	3+3=6
13	0	0	0	1	2E ventralt	14	8	4	3+3=6
14	0	0	1	2	2B ventralt	24	17	5	4+3=7
15	0	0	0	1	2E dorsalt	13	14	4	3+3=6

Tabell 1 visar att 10 av de 15 patienterna bedömdes ha hög sannolikhet för cancer vid b-värde 1000, medan endast 2 patienter bedömdes ha hög sannolikhet för cancer vid b-värde=666. Vid b-värde= 333 ställdes inte säker cancerdiagnos i något enda fall, och i 11 av de 15 fallen fanns ingen misstanke om cancer vid b-värde=333.

Resultaten illustreras också i Figur 5. Två av de tio patienter som bedömdes ha hög sannolikhet för cancer vid b-värde=1000 s/mm² (grå stapeln), bedömdes ha hög sannolikhet också vid b-värde=666 s/mm² (grå stapeln). I fem av de 15 fallen med verifierad prostatacancer kunde man

inte fastställa diagnosen med hög sannolikhet oavsett b-värde, men man kunde inte heller fria från cancer (varken låg eller hög sannolikhet för cancer).

Inga patienter visade tecken på prostatacancer vid diffusionsviktade bilder som har b-värde=0.



Figur 5. Figuren visar resultatet av visuell granskning av de diffusionsviktade bilderna (DWI) med fyra olika b-värden (0 s/mm², 333 s/mm², 666 s/mm² och 1000 s/mm²) hos de 15 patienterna med diagnos prostatacancer. Blåa staplar: Låg sannolikhet för cancer (ej synlig tumör); Bruna staplar: varken låg eller hög sannolikhet för cancer; Gråa staplar: hög sannolikhet för cancer (tumören tydligt synlig).

Kvantitativ analys av ADC-värden utfördes ej. Vid kvalitativ analys bedömdes områden med låg signal på ADC-kartan vara tumörmisstänkta.

Vid statistisk jämförelse mellan de patienter som hade visuell score 2 (hög sannolikhet för cancer, 10 fall) och de som hade visuell score 1 (varken låg eller hög sannolikhet för cancer, 5 fall) framkom inga signifikanta skillnader avseende tumörens längsta diameter ($p>0.05$) eller allvarlighetsgrad (Gleasonscore) ($p>0.05$). Däremot visade sig de med säker diagnos (score 2) ha signifikant högre PI-RADS-score (baserad på data från samtliga MR-sekvenser vid

multiparametrisk MR tolkad i konsensus) än de som hade varken hög eller låg sannolikhet för cancer ($p < 0.05$, Wilcoxon's rangsummatest).

Vid statistisk jämförelse mellan de patienter som hade visuell score 2 (hög sannolikhet för cancer, 10 fall) och de som hade visuell score 1 (varken låg eller hög sannolikhet för cancer, 5 fall) framkom inga signifikanta skillnader avseende tumörens längsta diameter (visuell score 2: median 15.5 mm, range 7-30 mm) vs visuell score 1: median 14 mm, range 7-15 mm) ($p > 0.05$) eller allvarlighetsgrad (Gleasonscore) (visuell score 2: median score 7, range score 6-9, vs visuell score 1: median score 6, range score 6-6) ($p > 0.05$). Däremot visade sig de med säker diagnos (score 2) ha signifikant högre PI-RADS-score (baserad på data från samtliga MR-sekvenser vid multiparametrisk MR tolkad i konsensus) än de som hade varken hög eller låg sannolikhet för cancer (visuell score 2: median PI-RADS 5, range PI-RADS 3-5, vs visuell score 1: median PI-RADS 3, range 3-4) ($p < 0.05$, Wilcoxon's rangsummatest).

7. Diskussion

7.1 Metoddiskussion

I denna studie analyserades MR-fynden hos patienter med biopsiverifierad prostatacancer för att bedöma vilka diffusionsparametrar (b-värden) som bäst påvisar själva cancervävnaden i prostatan vid visuell bedömning. I studien undersöktes således vilka egenskaper prostatacancer har med avseende på diffusion. Valet att studera diffusionsförhållandena i prostatatumörer grundar sig på den vetenskapliga litteratur som visar att cancertumörer i allmänhet uppvisar högre celltäthet än normala vävnader, vilket resulterar i mer begränsad diffusion av vattenmolekyler i tumörvävnaden (Röthke et al 2014). Liknande förhållanden har visats gälla för prostatatumörer, men det råder osäkerhet om vilka tekniska parametrar som är lämpligast i klinisk diagnostik.

Det är i detta sammanhang viktigt att påpeka att MR-diagnostik av prostatacancer i kliniska sammanhang bygger inte bara på diffusionsanalys, utan också på T2-sekvenser och kontrastförstärkta sekvenser med gadoliniumkontrastmedel vid s.k. multiparametrisk MR-undersökning. Diffusionsanalysen är således endast en del av denna multiparametriska MR-

metodik (Hegde et al 2013, Röthke et al 2013, Shukla & Hricak 2014). Den aktuella studien svarar därför inte på frågan hur multi-parametrisk MR fungerar som diagnostisk metod t.ex. vid screening. Mycket talar dock för att multiparametrisk MR har potential att fungera som urvalsmetod till biopsi, så att män med lågrisktumörer på sikt kan besparas en smärtsam och i vissa fall riskfylld biopsi (Hugosson et al, preliminära resultat, pilotstudie Göteborg 2015).

Multiparametrisk MR av prostata är en tidskrävande och dyr undersökning, vilket är en nackdel i ett potentiellt screeningsammanhang, där många tusen män med förhöjda PSA-värden ska genomgå undersökningen. Det pågår för närvarande studier som har till syfte att försöka avgöra vilka av de aktuella parametrarna T2, diffusion och kontrastförstärkta bildserier som har det största diagnostiska värdet för att diagnostisera högriskcancer (Hegde et al 2013, Röthke et al 2013, Villeirs et al 2005). Om det visar sig att en av dessa parametrar kan undvaras kan undersökningstiden och därmed kostnaden minska (Mowatt et al 2013).

8.2 Resultatdiskussion

Vår studie visar att de flesta cancertumörerna vid visuell bedömning var klart enklare att identifiera vid höga b-värden jämfört med låga b-värden. I tio av femton fall (67%) kunde cancertumören påvisas med hög säkerhet vid den visuella bedömningen. Att höga b-värden är mest lämpliga för detektion av prostatacancer är i överensstämmelse med aktuell litteratur (Maier et al 2011). Den ökade signalen som sågs i tumörvävnaden i vårt material torde bero på den ökade celltäthet som är karakteristisk för tumörvävnad, med minskad diffusion som följd. För att kontrollera att den höga tumörsignalen vid höga b-värden berodde huvudsakligen på minskad diffusion, och inte långa T2-värden (T2 shine through), kontrollerades att signalen var låg på ADC-kartan.

Vår analys har dock även visat att i 5 av 15 fall (33%) var cancertumören inte väl synlig vid b-värde=1000. Det innebär att diffusions-MR med de aktuella b-värdena (0, 333, 666 och 1000 s/mm²) inte räcker för att diagnosticera alla cancertumörer. Huruvida ytterligare högre b-värden skulle ha ökat den diagnostiska säkerheten är inte klargjort i denna studie, men uppgifter i litteraturen antyder att b-värden upp till 1400 s/mm² kan vara användbara (Hegde et al 2013). Vid höga b-värden är det dock risk för försämrade brus-signalförhållanden, vilket kan försvåra

diagnostiken (Maier et al 2011). I pågående studier, bl.a. på Sahlgrenska universitetssjukhuset studeras för närvarande DWI med ett högre värden än 1000 s/mm².

Vi sökte förklaringar till att vissa tumörer var svåra att identifiera även vid höga b-värden. En tänkbar förklaring skulle kunna vara tumörens storlek. En analys av tumörstorleken visade dock ingen signifikant skillnad mellan de fem tumörer som inte kunde påvisas visuellt, jämfört med de tio tumörer som kunde påvisas. I detta sammanhang måste man dock tänka på att tumörstorleken baseras på biopsimaterialet, den verkliga tumörstorleken kan därmed vara underskattad om biopsinålen inte nått alla delar av tumören. En annan tänkbar förklaring till att vissa tumörer inte var väl synliga kan vara deras differentieringsgrad. Detta återspeglas i deras Gleason score. Även om Gleasonscoren var relativt låg hos tumörerna som var svåra att se, blev det ingen signifikant skillnad i score jämfört med de tumörer som var lätta att se. Detta utesluter inte att tumörernas differentieringsgrad har betydelse för diffusionsförhållandena, men spannet av Gleason scorer var i båda grupperna begränsat, eftersom de flesta hade Gleason score 6 eller 7 i vårt material. Sannolikt krävs också ett större patientmaterial för att säkert utesluta att differentieringsgraden har betydelse för tolkningen av diffusionsundersökningen.

Vi undersökte också om den ursprungliga PI-RADS-scoren hade betydelse för hur tumörerna kunde detekteras på diffusionsviktad MR med b-värde 1000. Tumörer som ansågs ha hög sannolikhet för cancer (visuell score 2) vid eftergranskningen i den aktuella studien hade signifikant högre PI-RADS-score än de tumörer som klassades som visuell score 1 (varken låg eller hög sannolikhet för cancer) ($p < 0.05$). PI-RADS-scoren speglar det sammanlagda intrycket av inte bara diffusions-serien, utan också T2 och kontrastförstärkta bildserien vid multiparametrisk MR av prostata (Barentz, et al 2012, Röthke et al 2013). I vårt fall var denna ursprungliga PI-RADS-score baserad på konsensusutlåtande från tre erfarna radiologer. Granskningen av fallen i vår analys gjordes flera månader efter den initiala granskningen för att minska minneseffekter av tidigare granskning, men eftersom diffusionsserien är en del av underlaget till PI-RADS-scoren kan detta ha bidragit till den signifikanta skillnad i visuell score som fanns mellan grupperna vid eftergranskningen.

I vår studie användes b-värdena 0, 333, 666 och 1000. Valet av b-värden baseras i allmänhet på rekommendationer i litteraturen, men rekommendationer är ibland svåra att generalisera,

beroende på att man använt olika tekniska lösningar, t.ex. endorektal spole eller ytspole, 3Tesla eller 1.5 Tesla MR-apparat mm. I vårt fall användes 3Tesla med ytspolar. Resultaten från dessa undersökningar är därmed inte automatiskt överförbara till undersökningar med andra förutsättningar.

Begränsningar

En begränsning med vår studie är att interobserver-variationen inte är känd, eftersom vi använde endast en erfaren och en oerfaren granskare i konsensus. Med flera granskare i studien skulle resultaten åtminstone i teorin kunna bli annorlunda.

En ytterligare begränsning är att den multiparametriska utvärderingen med hjälp av PI-RADS utnyttjade fem skalsteg (Barentz, et al 2012, Röthke et al 2013) medan endast tre skalsteg användes vid bedömningen av diffusionsserien i vår retrospektiva analys.

För att bedöma det kliniska värdet av diffusionsserien med olika b-värden krävs slutligen att man inkluderar inte bara fall med verifierad cancer i prostata, utan också individer med normala prostatafynd. Detta var dock inte fokus i denna studie.

För att öka den diagnostiska säkerheten vid MR av prostata kan man tänka sig göra fler mätningar med olika sekvenser och olika b-värden. Detta är emellertid tidskrävande vilket påverkar både logistik och kostnader. Vidare kan det vara svårt för patienterna att under lång tid ligga stilla i MR-apparaten, vissa individer har svårigheter på grund av klaustrofobi. Dessutom riskerar peristaltiska tarmrörelser, patientens andningsrörelser och eventuella kroppsrorelser att orsaka artefakter på MR-bilderna vilket kan leda till att diagnostiska kvaliteten försämras. Å andra sidan måste vägas in fördelarna med att metoden är noninvasiv och fri från joniserande strålning (Padhani 2011).

Gold standard, dvs. facit, i vår studie var transrektal biopsi, med ultraljudsguide. Trots att man rutinmässigt tar 6-10 biopsier enligt en mall, är det möjligt att tumörer kan missas eller underskattas i storlek, beroende på var nålsticken hamnar. Ett fullgott facit kan endast erhållas genom att prostatakörteln opereras ut och snittas i tunna snitt som analyseras systematiskt i mikroskop. Detta var ej tillgängligt i vår studie. Vi kunde inte heller se något särskilt mönster

vad gäller tumörernas lokalisation (zon) i prostata när det gäller tumörer som var lätta eller svåra att se vid diffusions-MR, även om vårt material var alltför litet för att dra några slutsatser i denna fråga.

9. Slutsats

Sammanfattningsvis har vår studie visat att cancertumörer i prostata bäst visualiseras med höga b-värden vid diffusions-MR, men att i cirka en tredjedel av fallen var tumörerna trots höga b-värden inte lätta att observera vid visuell granskning. Diffusions-MR synes ha en viktig roll vid detektion av prostatacancer, men tills vidare tycks adekvat MR-diagnostik av prostata kräva multiparametrisk teknik.

10. Tackord

Jag vill tacka flera personer som har bidragit med hjälp och inspiration, och som gjorde mitt examensarbete till verklighet. Först och främst vill jag uttrycka min djupaste uppskattning och tacksamhet till min handledare Mikael Hellström, professor och överläkare i diagnostisk radiologi vid avdelningen för radiologi, Sahlgrenska akademin/Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, samt Kjell Geterud, med dr och överläkare, Andreas Socratous specialistläkare, och Stephan Maier, professor vid samma avdelning, samt Jonas Hugosson, professor och överläkare, avd för urologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset. Tack för ert engagemang, alla värdefulla kommentarer och anmärkningar under planeringen och tillkomsten av detta examensarbete. Dessutom vill jag passa på att tacka Kent Fridell från institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik (CLINTEC) vid Karolinska Institutet som har lagt ner sin värdefulla tid och erbjudit sitt stöd, vilket har förhöjt värdet av detta examensarbete. Slutligen vill jag ägna ett särskilt tack till min familj för deras uppoffringar under tillkomsten av detta examensarbete.

9. Referenser

Akin, O., Sala, E., Moskowitz, C. S., Kuroiwa, K., Ishill, N. M., Pucar, D., ... & Hricak, H. (2006). Transition Zone Prostate Cancers: Features, Detection, Localization, and Staging at Endorectal MR Imaging 1. *Radiology*, 239(3), 784-792.

Arnsrud Godtman, R. (2014). Prostate Cancer Screening-Aspects of Overdiagnosis. Thesis (doktorsavhandling), *Department of Urology*, Institute of clinical sciences at Sahlgrenska University of Gothenburg, Sweden.

Aspelin P. & Pettersson H., (2008). Radiologi, Studentlitteratur, Lund.

Barentsz, J. O., Richenberg, J., Clements, R., Choyke, P., Verma, S., Villeirs, G., Fütterer, J. J. (2012). ESUR prostate MR guidelines 2012. *European Radiology*, 22(4), 746-757. doi: 10.1007/s00330-011-2377-y.

Barentsz, J. O., Engelbrecht, M., Jager, G. J., Witjes, J. A., de LaRosette, J., van der Sanden, B. P., ... & Heerschap, A. (1999). Fast dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of urinary bladder and prostate cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 10(3), 295-304.

Collins, D. J., & Padhani, A. R. (2004). Dynamic magnetic resonance imaging of tumor perfusion. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, 23(5), 65-83.

Debois, M., Oyen, R., Maes, F., Verswijvel, G., Gatti, G., Bosmans, H., ... & Vanuytsel, L. (1999). The contribution of magnetic resonance imaging to the three-dimensional treatment planning of localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 45(4), 857-865.

Engelbrecht, M. R., Huisman, H. J., Laheij, R. J., Jager, G. J., van Leenders, G. J., Hulsbergen-Van De Kaa, C. A., ... & Barentsz, J. O. (2003). Discrimination of Prostate Cancer from Normal Peripheral Zone and Central Gland Tissue by Using Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging 1. *Radiology*, 229(1), 248-254.

Franiel, T. (2011). [Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate-technique and clinical applications]. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 183(7), 607-617. DOI: 10.1055/s-0029-1246055.

Hegde, J. V., Mulkern, R. V., Panych, L. P., Fennessy, F. M., Fedorov, A., Maier, S. E., & Tempany, C. (2013). Multiparametric MRI of prostate cancer: An update on state-of-the-art techniques and their performance in detecting and localizing prostate cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 37(5), 1035-1054. doi: 10.1002/jmri.

Hugosson J., et al. (2015). Preliminära resultat, pilotstudie Göteborg.

- Katahira, K., Takahara, T., Kwee, T. C., Oda, S., Suzuki, Y., Morishita, S., ... & Yamashita, Y. (2011). Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *European Radiology*, 21(1), 188-196.
- Kurhanewicz, J., Vigneron, D. B., Hricak, H., Narayan, P., Carroll, P., & Nelson, S. J. (1996). Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology*, 198(3), 795-805.
- Le Bihan, D. (2013). Apparent diffusion coefficient and beyond: what diffusion MR imaging can tell us about tissue structure. *Radiology*, 268(2), 318-322. doi: 10.1148/radiol.13130420.
- Loeb, S., Vellekoop, A., Ahmed, H. U., Catto, J., Emberton, M., Nam, R., ... & Lotan, Y. (2013). Systematic review of complications of prostate biopsy. *European Urology*, 64(6), 876-892.
- Maier, S. E., Tang, Y., Panych, L. P., Mulkern, R. V., Tempany, C. M. Non- monoexponential diffusion signal decay in prostate cancer. (2011). *Proc. Int'l. Soc. Magn. Reson.*, 1053.
- Mowatt, G., Scotland, G., Boachie, C., Cruickshank, M., Ford, J. A., Fraser, C., ... & Tassie, E. (2013). The diagnostic accuracy and cost-effectiveness of magnetic resonance spectroscopy and enhanced magnetic resonance imaging techniques in aiding the localisation of prostate abnormalities for biopsy: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 17(20):vii-xix, 1-281. doi: 10.3310/hta17200.
- Mueller-Lisse, U. G., Mueller-Lisse, U. L., Zamecnik, P., Schlemmer, H. P., & Scherr, M. K. (2011). [Diffusion-weighted MRI of the prostate]. *Der Radiologe*, 51(3), 205-214.
- Padhani, A. R. (2011). Diffusion magnetic resonance imaging in cancer patient management. In *Seminars in Radiation Oncology* (Vol. 21, No. 2, pp. 119-140). WB Saunders. DOI : 10.1016/j.
- Rodrigues, Â., Freitas, R., Nogueira-Silva, P., Jerónimo, C., & Henrique, R. (2014). Biopsy sampling and histopathological markers for diagnosis of prostate cancer. *Expert review of anticancer therapy*, 14(11), 1323-1336. doi: 10.1586
- Roethke, M. C., Lichy, M. P., Jurgschat, L., Hennenlotter, J., Vogel, U., Schilling, D., ... & Schlemmer, H. P. (2011). Tumorsize dependent detection rate of endorectal MRI of prostate cancer—a histopathologic correlation with whole-mount sections in 70 patients with prostate cancer. *European Journal of Radiology*, 79(2), 189-195. DOI: S0720-048X(10)00045-8.
- Röthke, M., Blondin, D., Schlemmer, H. P., & Franiel, T. (2013). PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. *Rofo, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 185(3), 253-261.

- Sato, C., Naganawa, S., Nakamura, T., Kumada, H., Miura, S., Takizawa, O., & Ishigaki, T. (2005). Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 21(3), 258-262. DOI: 10.1002/jmri.20251.
- Schlemmer, H. P. (2010). [Multiparametric MRI of the prostate: method for early detection of prostate cancer?]. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 182(12), 1067-1075. DOI: 10.1055/s-0029-1245786.
- Shukla, Dave, A., & Hricak, H. (2014). Role of MRI in prostate cancer detection. *NMR in Biomedicine*, 27(1), 16-24.
- Turkbey, B., & Choyke, P. L. (2012). Multiparametric MRI and prostate cancer diagnosis and risk stratification. *Current Opinion in Urology*, 22(4), 310-315.
- Vargas, H. A., Akin, O., Franiel, T., Mazaheri, Y., Zheng, J., Moskowitz, C., ... & Hricak, H. (2011). Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology*, 259(3), 775-784. : 10.1148/radiol.11102066.
- Verma, S., Turkbey, B., Muradyan, N., Rajesh, A., Cornud, F., Haider, M. A., ... & Harisinghani, M. (2012). Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *American Journal of Roentgenology*, 198(6), 1277-1288. doi:10.2214/AJR.12.8510.
- Villeirs, G. M., Verstraete, K. L., De Neve, W. J., & De Meerleer, G. O. (2005). Magnetic resonance imaging anatomy of the prostate and periprostatic area: a guide for radiotherapists. *Radiotherapy and Oncology*, 76(1), 99-106.
- Weishaupt, D., Froehlich, J. M., Froehlich, D., Köchli, V. D., Pruessmann, K. P., & Marincek, B. (2008). *How does MRI work?: an introduction to the physics and function of magnetic resonance imaging*. Springer Science & Business Media.
- Woodfield, C. A., Tung, G. A., Grand, D. J., Pezzullo, J. A., Machan, J. T., & Renzulli, J. F. (2010). Diffusion-weighted MRI of peripheral zone prostate cancer: comparison of tumor apparent diffusion coefficient with Gleason score and percentage of tumor on core biopsy. 194: 316-322.
- Zelhof, B., Pickles, M., Liney, G., Gibbs, P., Rodrigues, G., Kraus, S., & Turnbull, L. (2009). Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *British Journal of Urology International*, 103(7), 883-888.

10. Bilaga

RESULTAT MR-UNDERSÖKNING

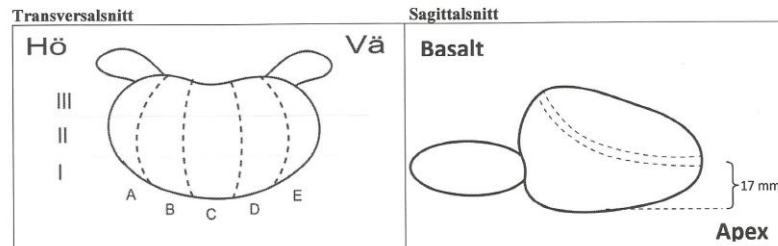
Lesion nr:

Personnummer: _____ Namn: _____

Datum undersökning: _____

Granskad av: _____

Ange förändringarnas lokalisation på skissen:



ESUR-kriterier

*Längd 1 = Maximal längd på misstänkt fynd i mm

*Längd 2 = Vinkelrätt längd mot längd 1 i mm

	T2-weighted MR Imaging		Ange misstänkt områdes storlek i mm	
		Kryssa i område	Längd 1*	Längd 2*
Score 1	Clinically significant disease is highly unlikely to be present		X	X
Score 2	Clinically significant cancer is unlikely to be present		X	X
Score 3	Clinically significant cancer is equivocal			
Score 4	Clinically significant cancer is likely to be present			
Score 5	Clinically significant cancer is highly likely to be present			

	Dynamic contrast-enhanced MRI		Ange misstänkt områdes storlek i mm	
		Kryssa i område	Längd 1*	Längd 2*
Score 1	Clinically significant disease is highly unlikely to be present		X	X
Score 2	Clinically significant cancer is unlikely to be present		X	X
Score 3	Clinically significant cancer is equivocal			
Score 4	Clinically significant cancer is likely to be present			
Score 5	Clinically significant cancer is highly likely to be present			

	Diffusion weighted MRI		Ange misstänkt områdes storlek i mm	
		Kryssa i område	Längd 1*	Längd 2*
Score 1	Clinically significant disease is highly unlikely to be present		X	X
Score 2	Clinically significant cancer is unlikely to be present		X	X
Score 3	Clinically significant cancer is equivocal			
Score 4	Clinically significant cancer is likely to be present			
Score 5	Clinically significant cancer is highly likely to be present			

Bilaga 1

Bilden visar en skiss av prostata och vesiklarna i i transversellt och sagittellt snitt. Urologen antecknar på bilden från vilka delar av prostata som biopsiproverna har tagits och på det sättet syns tumörens lokalisation på skissen. Därunder visas ESUR-kriterierna för PI-RADS 1-5, för T2-viktad serie, kontrastförstärkt serie och diffusions-serie.

Sannolikheten för förekomst av signifikant cancer graderas enligt score 1-5.